



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06073008 A**(43) Date of publication of application: **15 . 03 . 94**

(51) Int. Cl.

C07D213/69
A61K 31/44
A61K 31/44
A61K 31/535
C07D401/12
C07D401/14
/(C07D401/12 , C07D213:00 ,
C07D257:00), (C07D401/14 , C07D213:00
, C07D257:00)

(21) Application number: **04232256**(22) Date of filing: **31 . 08 . 92**(71) Applicant: **MEIJI SEIKA KAISHA LTD**

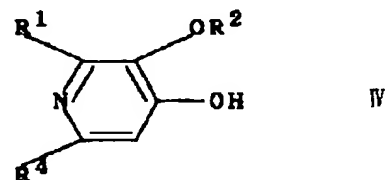
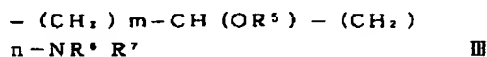
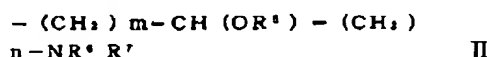
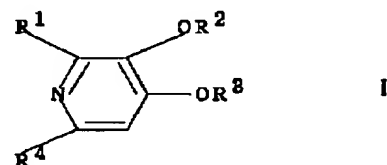
(72) Inventor:
OGINO HIROKO
KATANO KIYOAKI
SHIDARA NAGANORI
SHIMIZU MASAO
NAGURA JUN
FUJISHIMA KAZUYUKI
KONO KENICHI
KONNO FUKIO
TSURUOKA TAKASHI

(54) PYRIDINE DERIVATIVE HAVING ANGIOTENSIN II ANTAGONISM

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a new pyridine derivative useful as a antihypertensive agent and a therapeutic agent for heart failure effective in treatment and prevention of hypertension and heart failure and its pharmacologically permissible salt.

CONSTITUTION: A pyridine derivative of formula I {R¹ and R⁴ are (substituted) 1-6C alkyl; R² is 1-6C alkyl or formula II [R⁵ is H, alkyl or acyl; R⁶ and R⁷ are H, OH, alkyl, alkoxy, benzyl, alkoxycarbonyl, etc., or R⁶ and R⁷ form a ring together with N; (m) and (n) are 0-2]; R³ is formula III, benzyl or biphenylmethyl} and its pharmacologically permissible salt, e.g. 2,6-dimethyl-3-[3-(N-tert.-butoxycarbonyl-Nisopropylamino-2-hydroxypropoxy)-4-[2'-(tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxypyridine. This compound of formula I is obtained by reacting, e.g. a compound of formula IV with a compound of formula V (R¹⁰ is benzyl or biphenylmethyl; X is halogen, etc.).



(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-73008

(43)公開日 平成6年(1994)3月15日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C 0 7 D 213/69				
A 6 1 K 31/44	ABU			
	AEQ	9360-4C		
31/535	ABN	9360-4C		
C 0 7 D 401/12	2 5 7	8829-4C		

審査請求 未請求 請求項の数4(全15頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-232256

(22)出願日 平成4年(1992)8月31日

(71)出願人 000006091

明治製菓株式会社

東京都中央区京橋2丁目4番16号

(72)発明者 荻野 裕子

神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 片野 清昭

神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 設楽 永紀

神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

(74)代理人 弁理士 佐藤 一雄 (外2名)

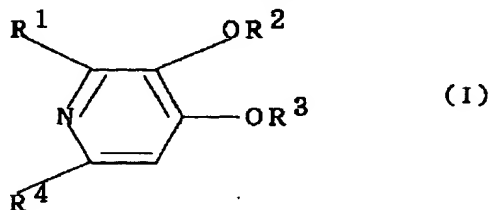
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アンジオテンシンII拮抗性ピリジン誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 アンジオテンシンII拮抗作用を有するピリジン誘導体を提供する。

【構成】 一般式(I)で表されるピリジン誘導体および薬理的に許容されるそれらの塩ならびに該誘導体又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗高血圧剤ならびに心不全治療剤。



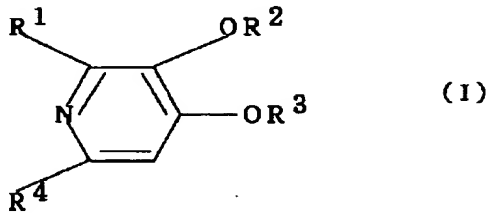
(式中、R¹およびR⁴は(置換)C_{1~6}アルキル基を；R²は(置換)C_{1~6}アルキル基または基- (CH₂)_m-CH(OR⁵)-(CH₂)_n-NR⁶R⁷を；R³は基- (CH₂)_m-CH(OR⁵)-(CH₂)_n-NR⁶R⁷、ベンジル基またはビフェニルメチル基を；R⁵はH、または(置換)C_{1~6}アルキル基等を；R⁶、R⁷はH、(置換)C_{1~6}アルキル基、

C_{3~7}シクロアルキル基、(置換)C_{2~6}アルコキシカルボニル基、ベンジル基等を；またはそれらが結合しているN原子と一緒に5~6員複素環を形成してよく；m、n=0~2である。)

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記的一般式(1)で表されるピリジン誘導体および薬理的に許容されるそれらの塩。

【化1】



(式中、

R¹およびR⁴は同一または異なってもよく、それぞれ置換されていてもよいC₁~6アルキル基を表し、R²は置換されていてもよいC₁~6アルキル基、または、

基—(CH₂)_m—CH(OR⁵)—(CH₂)_n—N R⁶R⁷

(ここで、

R⁵は水素原子、置換されていてもよいC₁~6アルキル基またはC₁~4アシル基を表し、

R⁶およびR⁷は同一または異なってもよく、それぞれ水素原子、水酸基、置換されていてもよいC₁~6アルキル基、C₃~7シクロアルキル基、置換されていてもよいC₁~6アルコキシ基、置換されていてもよいC₂~6アルコキシカルボニル基、ベンジル基、ビフェニルメチル基(ここで、このベンジル基またはビフェニルメチル基はカルボキシル基またはテトラゾリル基で置換されていてもよい)、または、基—CHR⁸—COOR⁹(ここで、R⁸は水素原子、置換されていてもよいC₁~6アルキル基、フェニル基、または、水酸基で置換されていてもよいベンジル基を表し、また、R⁹は水素原子またはC₁~6アルキル基を表す)を表すか、もしくは、

R⁶およびR⁷はそれらが結合している窒素原子と一緒に、場合によって窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよく、更に他の環と縮合していてもよい5~6員複素環を形成していてもよく、

mは0~2の整数を表し、

nは0~2の整数を表す)を表し、

R⁸は基—(CH₂)_m—CH(OR⁵)—(CH₂)_n—NR⁶R⁷(ここで、R⁵、R⁶およびR⁷は前記と同じ意味を表す)、ベンジル基またはビフェニルメチル基(ここで、このベンジル基またはビフェニルメチル基はカルボキシル基またはテトラゾリル基で置換されていてもよい)を表す。)

【請求項2】R¹およびR⁴がメチル基を表し、R²が基—(CH₂)_m—CH(OR⁵)—(CH₂)_n—NR⁶R⁷を表し、R³がカルボキシル基またはテトラゾリル基で置換されたビフェニルメチル基である、請求項1記載のピリジン誘導体および薬理的に許容されるそ

れらの塩。

【請求項3】請求項1または2記載のピリジン誘導体又は薬理的に許容されるそれらの塩を有効成分として含有してなる、抗高血圧剤。

【請求項4】請求項1または2記載のピリジン誘導体又は薬理的に許容されるそれらの塩を有効成分として含有してなる、心不全治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】【発明の背景】

10 【産業上の利用分野】本発明はアンジオテンシンIIに対する拮抗作用を有するピリジン誘導体およびそれらの少なくとも一種を有効成分として含有してなる、高血圧や心不全の治療と予防に有効な抗高血圧剤および心不全治療剤に関する。

【0002】

20 【従来の技術】アンジオテンシンIIはアンジオテンシン変換酵素によりアンジオテンシンIより誘導されるホルモンであり、ラットや犬やヒトの様な哺乳動物においては強力な昇圧物質として、高血圧の原因物質の一つとされている。従ってアンジオテンシン変換酵素の働きを阻害する薬剤や、アンジオテンシンIIの受容体における拮抗作用を有する薬剤は、高血圧や鬱血性の心不全の治療薬としての効果が期待されている。

30 【0003】既に、カプトプリルやエナラプリルをはじめとするアンジオテンシン変換酵素阻害剤が数多く開発され、抗高血圧剤および心不全治療薬として臨床で用いられている。さらに近年、アンジオテンシンII受容体拮抗剤についても研究が進められている。当初、アンジオテンシンIIの構造に類似のペプチド性のアンジオテンシン受容体拮抗剤が報告されたが(例えば、サーキュレーション・リサーチ誌29巻673ページ(1971年)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー32巻、466, 89, 1366ページ(1989年)など)、未だ臨床では使用されていない。さらに最近では、非ペプチド性アンジオテンシンII受容体拮抗剤が報告されている。例えば、イミダゾピリジン誘導体(特開昭62-240683号およびE P 415866)、置換イミダゾール誘導体(特公昭63-64428号、特開昭63-23868号、WO91/00281、WO91/00277、E P 403158およびE P 403159)、置換ピロール、ピラゾール、40 トリアゾール誘導体(特開平1-287071号、E P 411507、E P 412594およびE P 409332)などがある。さらに、キナゾリノン誘導体(E P 411766)、ピリミドン誘導体(特開平3-44377およびE P 419048)、ベンズイミダゾール誘導体(特開平3-5456号、特開平3-27362号、特開平3-63264号および米国特許4,880,804号)、5~7員環に縮合したイミダゾール誘導体(E P 400974、E P 401030、E P 407102)、ピリジン誘導体(E P 453210)などがある。ピリジン誘導体については、ピリジン環の3位にアルコキシ基を有する化合物が開示されているのはWO91-19697で開示された本発明者らの報告のみであ

る。

【0004】[発明の概要]

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは強いアンジオテンシンII拮抗作用を有し、経口吸収性の高い新規なピリジン誘導体を探索した。その結果、ある種のピリジン誘導体がそれらの性質を有することを見出し、本発明を完成させた。

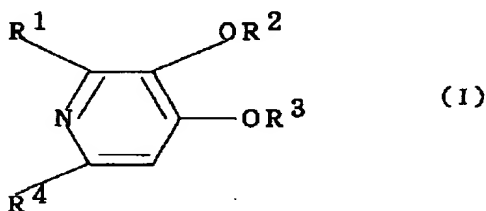
【0005】従って、本発明はアンジオテンシンII拮抗作用を有する新規なピリジン誘導体を提供することを目的としている。

【0006】また本発明は、アンジオテンシンII拮抗作用を有する新規なピリジン誘導体を含有してなる、抗高血圧剤および心不全治療薬を提供することを目的としている。

【0007】本発明によるピリジン誘導体は、下記的一般式(I)で表される化合物および薬理学的に許容されるそれらの塩である。

【0008】

【化2】



(式中、R¹およびR⁴は同一または異なってもよく、それぞれ置換されていてもよいC_{1~6}アルキル基を表し、R²は置換されていてもよいC_{1~6}アルキル基、または、
基—(CH₂)_m—CH(OR⁵)—(CH₂)_n—NR⁶R⁷

(ここで、R⁵は水素原子、置換されていてもよいC_{1~6}アルキル基またはC_{1~4}アシル基を表し、R⁶およびR⁷は同一または異なってもよく、それぞれ水素原子、水酸基、置換されていてもよいC_{1~6}アルキル基、C_{3~7}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{1~6}アルコキシ基、置換されていてもよいC_{2~6}アルコキシカルボニル基、ベンジル基、ビフェニルメチル基(ここで、このベンジル基またはビフェニルメチル基はカルボキシル基またはテトラゾリル基で置換されていてもよい)、または、基—CHR⁸—COOR⁹(ここで、R⁸は水素原子、置換されていてもよいC_{1~6}アルキル基、フェニル基、または、水酸基で置換されていてもよいベンジル基を表し、また、R⁹は水素原子またはC_{1~6}アルキル基を表す)を表すか、もしくは、R⁶およびR⁷はそれらが結合している窒素原子と一緒に、場合によって窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよく、更に他の環と縮合していてもよい5~6員複素環を形成していてもよく、mは0~2の整数を表し、nは0~2の整数を表す)を表

し、R³は基—(CH₂)_m—CH(OR⁵)—(CH₂)_n—NR⁶R⁷(ここで、R⁵、R⁶およびR⁷は前記と同じ意味を表す)、ベンジル基またはビフェニルメチル基(ここで、このベンジル基またはビフェニルメチル基はカルボキシル基またはテトラゾリル基で置換されていてもよい)を表す。)前記一般式(I)で表される化合物は、ペプチド性の受容体拮抗剤にみられるアゴニスト作用が無く、アンジオテンシンII受容体に選択的な拮抗作用を示す。

10 【0009】また、前記一般式(I)で表される化合物は低毒性で、経口吸収性や作用の持続性に優れ、またそのアンジオテンシンII拮抗活性は従来の非ペプチド性のアンジオテンシンII拮抗活性に比較して優れたものである。従って、人体に安全な抗高血圧剤および心不全治療薬を供給することができる。

【0010】[発明の具体的説明]

一般式(I)の化合物

本明細書において、「C_{1~6}アルキル基」とは直鎖または分岐状鎖のいずれのアルキル基も包含する意味に用いることとし、より好ましくはC_{1~4}アルキル基を意味する。また「置換されていてもよいC_{1~6}アルキル基」とは、このアルキル基の一以上の水素原子は置換基によって置換されていてもよいことを意味し、置換基の例としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、酸素原子などのハロゲン原子があげられる。置換されていてもよいC_{1~6}アルキル基の好ましい例としてはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、ジフルオロエチル、2,2-トリフルオロエチルなどが挙げられる。

【0011】R²およびR³が表す基—(CH₂)_m—CH(OR⁵)—(CH₂)_n—NR⁶R⁷において、R⁵が表すC_{1~4}アシル基とは好ましくはC_{1~4}アルキルカルボニル基であり、例えばアセチル、プロピオニル基などが挙げられる。

【0012】また同基において、R⁶およびR⁷が表すC_{3~7}シクロアルキル基の好ましい例としてはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。また、同じくR⁶およびR⁷が表すC_{1~6}アルコキシ基とは、好ましくはC_{1~4}アルコキシ基である。このアルコキシ基は置換されていてもよく、置換基の例としてはハロゲン原子、フェニル基などが挙げられる。置換されていてもよいC_{1~6}アルコキシ基の好ましい例としてはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロピルオキシ、n-ブトキシ、トリフルオロエトキシ、ベンジルオキシ基などが挙げられる。さらに、同じくR⁶およびR⁷が表す置換されていてもよいC_{2~6}アルコキシカルボニル基の好ましい例としては、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、2,2,

5

2-トリクロロエトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル基などが挙げられる。さらにまた、このR⁶およびR⁷はベンジル基またはビフェニルメチル基であってもよく、このベンジル基およびビフェニルメチル基は、カルボキシル基またはテトラゾリル基を置換基として有していてもよい。その具体例としては、4-カルボキシベンジル、4-(テトラゾール-5-イル)ベンジル、(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル、[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルなどが挙げられる。

【0013】さらにR⁶およびR⁷が表す基-CHR⁸-COOR⁹において、R⁸が表す水酸基で置換されていてもよいベンジル基の好ましい例としては、4-ヒドロキシベンジル基が挙げられる。

【0014】また、R⁶およびR⁷とはそれらが結合している窒素原子と一緒に、5~6員複素環を構成していてもよい。この複素環は、さらに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んで5~6員環を形成していてもよく、またこの複素環は他の環と縮合していてもよい。これらの複素環の具体例としては、モルホリノ、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジル、ピロリジノ、イミダゾリル、オキサゾリジノ、チアゾリジニル、イソオキサゾリジノ、インドリノ、キノリニル基などが挙げられる。

【0015】R³は前記した基-(CH₂)_m-CH(OR⁵)-(CH₂)_n-NR⁶R⁷を表すか、または、ベンジル基またはビフェニルメチル基を表す。ここで、このベンジル基またはビフェニルメチル基はカルボキシル基またはテトラゾリル基を置換基として有していてもよい。その具体例としては、4-カルボキシベンジル、4-(テトラゾール-5-イル)ベンジル、(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル、[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルなどが挙げられる。

【0016】本発明の好ましい化合物群としては、R¹およびR⁴がメチル基であり、R²が基-(CH₂)_m-CH(OR⁵)-(CH₂)_n-NR⁶R⁷であり、R³がカルボキシル基またはテトラゾリル基によって置換されたビフェニルメチル基である化合物が挙げられる。

【0017】特に好ましい化合物としては、2,6-ジメチル-3-(3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メトキシピリジン、2,6-ジメチル-3-[3-(モルホリン-1-イル)-2-ヒドロキシプロポキシ]-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メトキシピリジン、などが挙げられる。

【0018】本発明の化合物は分子中の不斉炭素原子に由来する立体異性体およびテトラゾール環に由来する互

(4)

6

換異性体として存在しうるが、いずれの異性体も本発明に包含されるものである。

【0019】本発明の化合物はその塩とすることができる。そのような塩としては、医学上許容される非毒性塩が挙げられる。好適な塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩およびグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩が挙げられる。

【0020】一般式(I)化合物の製造

本発明による化合物は、下記に示すような種々の方法

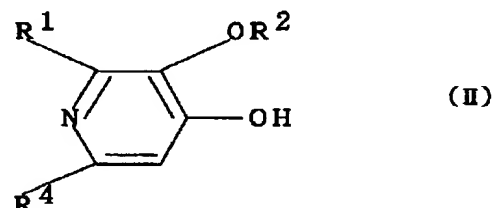
(A法~C法)で製造することができる。本発明による

第一の方法(A法)によれば、一般式(I)の化合物

(ただし、R³が、カルボキシル基またはテトラゾリル基によって置換されたベンジルまたはビフェニルメチル基である)は、次の一般式(II)：

【0021】

【化3】



(式中、R¹、R²およびR⁴は前記一般式(I)の場合と同じ意味を表わす)で表される化合物と、式(III)：



(式中、R¹⁰は保護されていてもよいカルボキシル基またはテトラゾリル基もしくはニトリル基によって置換されていてもよいベンジル基またはビフェニルメチル基を表し、Xはハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基を表す)で表されるベンジル誘導体またはビフェニルメチル誘導体とを、反応に関与しない溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、アセトン、ジメチルスルホキシドなどの有機溶媒、またはこれらの溶媒と水との混合溶媒)中、塩基存在下、-30~150℃、好適には10~100℃の反応温度で30分~24時間反応させ、必要に応じて保護基を除去することによって得ることができる。

【0022】さらに、R¹⁰がニトリル基によって置換されたベンジル基またはビフェニルメチル基である場合に

50

は、次のようにしてニトリル基をテトラゾリル環に変換する必要がある。すなわち、前記反応によって得られた化合物を、アジド誘導体（例えば、アジ化ナトリウム、アジ化カリウム、アジ化トリメチルスズ、アジ化トリブチルスズなど）と、反応に関与しない溶媒の存在下、0～200℃の温度で、30分～1週間反応させ、その後必要に応じて保護して精製した後、保護基を除去することによって、一般式（I）の化合物を得る。

【0023】なお、前記反応において前記R¹⁰のベンジルまたはビフェニルメチル基が置換基としてカルボキシル基またはテトラゾリル基を有する場合、そのカルボキシル基およびテトラゾリル基は保護されていてもよい。カルボキシル基の保護基としてはメチル基、エチル基、t-ブチル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ジフェニルメチル基、p-ニトロベンジル基などが挙げられ、テトラゾリル基の保護基としてはトリチル基、2-シアノエチル基、p-メトキシベンジル基、メトキシメチル基などが挙げられる。

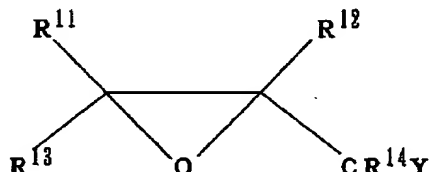
【0024】また、Xが表すハロゲン原子としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。また、アルキルスルホニルオキシとしてはメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどが挙げられ、さらにアリールスルホニルオキシ基としてはベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどが挙げられる。

【0025】上記反応に用いられる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化金属、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機アミンなどが挙げられる。

【0026】本発明による第二の方法（B法）によれば、一般式（I）の化合物（ただし、R³が基—(CH₂)_m—CH(OR⁵)—(CH₂)_n—NR⁶R⁷である）は、前記一般式（II）で表される化合物と、次の一般式（IV）：

【0027】

【化4】



（式中、R¹¹、R¹²、R¹³およびR¹⁴は水素原子またはC₁～₄アルキル基を表し、Yはハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基を表す）で表されるエポキシドとを、前記方法（A法）と同様の条件下で反応させ、得られたエポキシエーテル誘導体に、さらに次の式（V）：

HNR¹⁵R¹⁶ (V)

（式中、R¹⁵およびR¹⁶は前記一般式（I）のR⁸およびR⁷と同じ意味を表わすが、ただし、基—CHR⁸—COOR⁹は基—CHR⁸—COOR¹¹（ここで、R¹¹はC₁～₆アルキル基またはカルボキシル基の保護基を表す）である。）で表されるアミンまたはアミノ酸の誘導体とを、反応に関与しない溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、アセトン、ジメチルスルホキシドなどの有機溶媒、またはこれらの溶媒と水との混合溶媒）中、塩基存在下、-30～150℃、好適には10～100℃の反応温度で30分～24時間反応させ、必要に応じて保護基を除去することによって得ることができる。

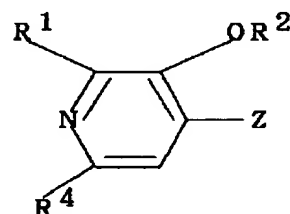
【0028】ここで、Yが表すハロゲン原子としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。また、アルキルスルホニルオキシとしてはメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどが挙げられ、さらにアリールスルホニルオキシ基としてはベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどが挙げられる。

【0029】R¹²が表すカルボキシル基の保護基としては、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、ジフェニルメチル基、p-ニトロベンジル基などが挙げられる。

【0030】本発明による第三の方法（C法）によれば、一般式（I）の化合物（ただし、R³がカルボキシル基またはテトラゾリル基によって置換されたベンジルまたはビフェニルメチル基である）は、次の一般式（V I）：

【0031】

【化5】



（式中、R¹、R²およびR⁴は前記一般式（I）の場合と同じ意味を表し、Zはハロゲン原子またはニトロ基を表す）で表される化合物と、式（VII）：

R¹⁰OH (VII)

（式中、R¹⁰は前記式（III）の場合と同じ意味を表す）で表されるベンジル誘導体またはビフェニルメチル誘導体の反応性の塩とを、前記方法（A法）と同様の条件下で反応させ、必要に応じて保護基を除去することによって得ることができる。なお、式（VII）で表されるベンジル誘導体またはビフェニルメチル誘導体の反応性の塩とは、例えばナトリウム、カリウム、リチウムなどのアルカリ金属塩が挙げられる。

【0032】また、以上のA法、B法あるいはC法のよ

うにして得られた一般式 (I) の化合物に、場合によってさらに、基 $-(CH_2)_m-CH(OR^6)-(CH_2)_n-NR^6R^7$ 中の R^6 として C_{1-6} アルキル基または C_{1-4} アシル基を導入することができる。アルキル化は、所望の構造を有したハロアルキル (例えば、ヨウ化メチルなど) と前記一般式 (I) の化合物とを、前記のような塩基の存在下で反応させることによって得ることができる。また、アシル化は所望の構造を有したカルボン酸無水物 (例えば、無水酢酸など) またはカルボン酸ハライド (例えば、アセチルクロライド、プロピオニルクロライドなど) とを、前記のような塩基の存在下で反応させることによって得ることができる。アルキル化およびアシル化のいずれの場合においても、反応後必要に応じて保護基を除去することによって一般式 (I) の化合物を得ることができる。

【0033】前記一般式 (II) および (VI) で表されるピリジンまたはピリドン誘導体は仏特許 F R 1516463 号に記載されている方法およびそれに類似する方法によって製造されるピロン化合物を用いて、公知の方法 (例えば、特開昭60-178890 号公報参照)、および、ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー28巻725 ページ (1963年)、同44巻870 ページ (1979年)、ヒューミッシュ・ベリヒテ54巻1089ページ (1921年)、同94巻486 ページ (1961年) に記載の方法およびそれに類似する方法によって合成することができる。

【0034】また、前記一般式 (III) および (VII) で表されるビフェニルメチル誘導体は公知の方法 (WO 89-06233号、特開平1-117876号公報およびジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー56巻2395ページ (1991年) 参照) に準じて合成することができる。

【0035】上記製造法によって合成される一般式 (I) の化合物は、通常の精製方法、例えば再結晶、再沈殿、溶媒抽出、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、吸着性樹脂によるカラムクロマトグラフィーなどによって精製することができる。

化合物の用途/医薬組成物

一般式 (I) で示される化合物およびその薬理的に許容される塩はアンジオテンシンII拮抗作用を有する。従って、本発明による化合物およびその薬理的に許容される塩は、アンジオテンシンIIに関連する疾患の予防および治療に有効である。具体的には、本発明による化合物およびその薬理的に許容される塩は抗高血圧薬および心不全治療剤として用いることができる。

【0036】本発明による化合物およびその薬理的に許容される塩を主成分として含有してなる医薬組成物は、ヒトおよびヒト以外の動物に、主として経口または非経口投与 (例えば筋注、静注、皮下投与、直腸投与、経皮投与など)、好ましくは経口投与することができる。

【0037】本発明の化合物を有効成分として含有して

なる医薬組成物は、経口または非経口投与に適した種々の剤型で使用される。例えばその用途に応じて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ錠などの経口剤や、注射剤、直腸投与剤、油脂性坐剤、水溶性坐剤などのいずれかの製剤形態に調製することができる。これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、潤滑剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤などを用いて常法により製造することができる。使用可能な無毒性の上記添加物としては、例えば乳糖、果糖、ブドウ糖、でん粉、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、シロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウムなどが挙げられる。

【0038】薬剤中における本発明の化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、通常全組成物中1~70重量%、好ましくは5~50重量%濃度である。

【0039】投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度などを考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり約0.1~1000mg、好ましくは0.5~200mg程度とするのがよく、これを1日1回または数回に分けて投与することができる。

【0040】

【実施例】本発明を以下の実施例、試験例および製剤例を使い更に詳しく説明する。これらは単なる例示であって本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下の実施例のNMRデータは400MHz NMRによる測定データを用い、TMSを基準とした δ 値 (ppm) を示した。

【0041】参考例1

2, 6-ジメチル-3-(3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4 (1H)-ピリドン

a) 60%水素化ナトリウム1.056g (26.4mM) を乾燥したN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 20ml に懸濁し、アルゴンガス雰囲気下にて室温で30分間攪拌した。この懸濁液に氷冷下、3-ヒドロキシ-2, 6-ジメチル-4-ピロン3.08g (22mM) とDMF 10ml を加え、10~15℃で約20分間攪拌した。次いでこの反応液に冷却下、エピクロロヒドリン5.13ml (66mM) を滴加し、室温で7時間、さらに70℃で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に希食塩水70ml を加え、酢酸エチル200ml で2回抽出した。抽出層を水洗し、食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサンで洗浄後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール)

ール=25:1~10:1)にて精製することにより、淡黄色油状物質の2, 6-ジメチル-3-(2, 3-エポキシ)プロポキシ-4-ピロン4.8g(約90%純度)を得た。

^1H NMR (CDCl₃) δ : 2.24 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.30 (1H, m), 3.89 (2H, dd), 4.46 (2H, dd), 6.14 (1H, s).

EIMS (m/z): 196 (M⁺).

【0042】b) 前記a)で得られた化合物4.8g(22mM相当)をエタノール20mlに溶解し、イソプロピルアミン8.56mlを加え、60℃で4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、ヘキサン-酢酸エチル(4:1~3:1)で結晶化した。析出した結晶を採取し乾燥することにより、無色の結晶として2, 6-ジメチル-3-(3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-ピロン2.36g(9.25mM, 収率42.1%)を得た。

^1H NMR (CDCl₃) δ : 1.06 (6H, d), 2.26 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.65~2.85 (3H, m), 3.85 (1H, dd), 3.95 (1H, m), 4.04 (1H, dd), 6.18 (1H, s).

SIMS (m/z): 256 (M+1)⁺.

【0043】c) 前記b)で得られた化合物1.02g(4mM)に濃アンモニア水12mlを加え、封管中、80℃で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=1:1~メタノール)で精製することにより、淡黄色油状の標記化合物840mg(3.3mM, 収率82.7%)を得た。

^1H NMR (CDCl₃) δ : 1.09 (6H, d), 2.27 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.75 (2H, m), 2.84 (1H, m), 3.82 (1H, dd), 3.99 (1H, m), 4.05 (1H, dd), 6.22 (1H, s).

EIMS (m/z): 254 (M⁺).

【0044】参考例2

2, 6-ジメチル-3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-イソプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-4(1H)-ピリドン

a) 参考例1で得られた化合物840mg(3.3mM)をテトラヒドロフラン12mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン550 μ l(3.97mM)とジ-tert-ブチルジカルボネート792mg(3.68mM)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=25:1~5:1)で精製することにより、乳白色粉末の標記化合物1.05g(2.98mM, 収率90.2%)を得た。

M, 収率90.2%)を得た。

^1H NMR (CDCl₃) δ : 1.18 (3H, d), 1.22 (3H, d), 1.45 (9H, s), 2.29 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.20 (1H, m), 3.34 (1H, br s), 3.80 (1H, m), 4.04 (3H, m), 6.19 (1H, s).

SIMS (m/z): 355 (M+1)⁺.

【0045】また、参考例2の化合物は参考例1. b)で得られたピロンから次のように合成することもできる。

【0046】b) 参考例1. b)のピロン730mg(2.86mM)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、氷冷下、トリエチルアミン530 μ l(3.82mM)とテトラヒドロフラン2mlに溶解したジ-tert-ブチルジカルボネート802mg(3.675mM)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に氷水40mlを加え、酢酸エチル80mlで3回抽出した。酢酸エチル抽出層を希食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた黄色油状物質をジエチルエーテル50mlで洗浄後、乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=20:1)にて精製することにより、淡黄色油状の2, 3-ジメチル-3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-イソプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-4-ピロン880mg(2.60mM, 収率90.8%)を得た。

^1H NMR (CDCl₃) δ : 1.18 (3H, d), 1.20 (3H, d), 1.46 (9H, s), 2.26 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.25 (1H, m), 3.38 (1H, br s), 3.81 (1H, dd), 3.98 (1H, m), 4.04 (1H, dd), 5.45 (1H, br s), 6.18 (1H, s).

EIMS (m/z): 356 (M+1)⁺.

【0047】上記化合物415mg(1.17mM)のエタノール溶液に、参考例1のc)と同様に濃アンモニア水を加え、封管中、80℃で5.5時間反応することにより、標記化合物304mg(0.859mM, 収率73.4%)を得た。この化合物のスペクトルデータは、参考例2. a)で得られた化合物のデータと一致し、同一の化合物であると確認することができた。

【0048】参考例1. b)のイソプロピルアミンの代わりに、種々のアミン(A)を実施例1. b)と同様にして反応させ、参考例1. c)と同様にアンモニアで処理することにより、参考例3~8のピリドンを得た。

【0049】参考例3

2, 6-ジメチル-3-(3-シクロヘキシルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4(1H)-ピリドン

(A) シクロヘキシルアミン

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.05~1.30 (5H), 1.64 (1H, m), 1.74 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.46 (1H, m), 2.79 (2H, br s), 3.72 (1H, m), 3.82 (1H, m), 4.01 (2H, m), 6.21 (1H, s).

EMS (m/z): 294 (M^+).

【0050】参考例4

2, 6-ジメチル-3-(3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4 (1H)-ピリドン

(A) ジエチルアミン

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.08 (6H, t), 2.31 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.70 (2H, q), 2.72 (4H, q), 3.86 (1H, dd), 4.02 (2H, s), 4.03 (1H, m), 6.22 (1H, s).

EMS (m/z): 268 (M^+).

【0051】参考例5

2, 6-ジメチル-3-[3-(モルホリン-4-イル)-2-ヒドロキシプロポキシ]-4 (1H)-ピリドン

(A) モルホリン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.21 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.31 (5H, br s), 3.63 (5H, br s), 3.70 (1H, m), 3.93 (2H, m), 6.08 (1H, s).

EMS (m/z): 282 (M^+).

【0052】参考例6

2, 6-ジメチル-3-(3-*t*-ブチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4 (1H)-ピリドン

(A) *t*-ブチルアミン

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 2.26 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.72 (2H, br s), 3.83 (1H, m), 3.94 (1H, br s), 4.05 (1H, m), 5.35 (1H, br s), 6.20 (1H, s).
SIMS (m/z): 269 ($M+1$) $^+$.

【0053】参考例7

2, 6-ジメチル-3-(3-メトキシアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4 (1H)-ピリドン

(A) *O*-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.96 (1H, dd), 3.09 (1H, dd), 3.53 (3H, s), 3.89 (1H, dd), 4.02 (1H, dd), 4.09 (1H, m), 6.27 (1H, s).
SIMS (m/z): 243 ($M+1$) $^+$.

【0054】参考例8

2, 6-ジメチル-3-[3-(*N*-ヒドロキシ-*N*-メチルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-4 (1H)-ピリドン

(A) *N*-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩

^1H NMR (CDCl_3 ; $\text{CD}_3\text{OD}=1:3$) δ : 2.32 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.94 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.92 (1H, dd), 4.08 (1H, dd), 4.16 (1H, m), 6.31 (1H, s).

SIMS (m/z): 243 ($M+1$) $^+$.

【0055】実施例1

2, 6-ジメチル-3-[3-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル-*N*-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-[2-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メトキシピリジン

a) 60%水素化ナトリウム37mg (0.92mM)を乾燥した*N*, *N*-ジメチルホルムアミド2mlに懸濁し、アルゴンガス雰囲気下にて室温で15分間攪拌した。この懸濁液に氷冷下、2, 6-ジメチル-3-[3-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル-*N*-イソプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-4 (1H)-ピリドン283mg (0.8mM)を加え、室温で20分間攪拌した。

【0056】次いで、この反応液に氷冷下、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド3mlに溶解した4-*t*-ブromoメチル-2-(トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ピフェニル535mg (0.96mM)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に冷水10mlを加え、酢酸エチル80mlで2回抽出した。酢酸エチル抽出層を希食塩水50mlで2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサンで洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=4:1~クロロホルム:メチノール=50:1)にて精製することにより、淡黄色油状の2, 6-ジメチル-3-[3-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル-*N*-イソプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-4-[2-(トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メトキシピリジン250mg (a-1, 0.30mM, 収率37.7%)と淡黄色油状の2, 6-ジメチル-3-(3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-[2-(トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メトキシピリジン310mg (a-2, 0.425mM, 収率53.1%)を得た。

a-1:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.07 (3H, d), 1.12 (3H, d), 1.45 (9H, s), 2.42 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.3

15

7 (2H, br s), 3.91 (2H, br s), 4.03 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.92 (6H, m), 7.15~7.35 (13H), 7.39 (1H, dd), 7.49 (2H, m), 7.94 (1H, dd).

SIMS (m/z): 831 (M+1)⁺.

a-2:

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.07 (3H, d), 1.09 (3H, d), 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.38~3.50 (2H, m), 4.03 (3H, m), 4.58 (1H, m), 4.99 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.94 (6H, m), 7.18~7.35 (13H), 7.41 (1H, dd), 7.50 (2H, m), 7.93 (1H, dd).

SIMS (m/z): 731 (M+1)⁺.

【0057】b) 前記a) で得られた化合物 a-111 0mg (0.1325mM) を塩化メチレン0.5ml とメタノール1.0ml の混液に溶解し、氷冷下、4N

HCl 0.09ml を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固し、得られた残渣に水2ml を加えて、1N NaOHでpHを11.4に調整し、ジエチルエーテル15ml で2回洗浄した。さらに、水層のpHを冷却下1N HClで4.2に調整し、同温で約30分間攪拌した。析出する白色結晶を濾取し、冷水で洗浄後乾燥することにより、無色結晶性の粉末の標記化合物52mg (0.088mM, 収率66.7%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.07 (6H, br d), 1.32 (9H, br s), 2.35 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.36 (2H, m), 3.75 (1H, m), 3.87 (3H, m), 5.18 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.13 (2H, d), 7.39 (2H, d), 7.56 (2H, m), 7.67 (1H, d), 7.68 (1H, dd).

SIMS (m/z): 589 (M+1)⁺.

【0058】実施例2

2, 6-ジメチル-3-(3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-[2'-(テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メトキシピリジン

実施例1. a) で得られた化合物 a-2 307mg

(0.42mM) を4NHClで実施例1. b) と同様に脱トリフェニルメチル化した後、ジエチルエーテルで洗浄した。次いで水層のpHを1N HClで2.9に調整し、ダイアイオンHP-20 (20ml, 45%アセトン水溶出) で精製することにより、無色プリズム晶の標記化合物134mg (0.275mM, 収率65.4%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ:

16

1.02 (3H, d), 1.07 (3H, d), 2.32 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.51 (2H, t), 3.85 (1H, m), 3.98 (1H, dd), 4.05 (1H, dd), 4.72 (1H, m), 5.18 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.14 (2H, d), 7.41 (2H, d), 7.56 (1H, dd), 7.59 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.68 (1H, dd).

SIMS (m/z): 489 (M+1)⁺.

10 【0059】実施例1の2, 6-ジメチル-3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-イソプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-4(1H)-ピリドンの代わりに、参考例2~5のピリドンを用いて、実施例1と同様にして4'-プロモメチル-2-(トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル) ビフェニルと反応させた後、脱保護することにより、実施例3~6および実施例8の化合物を得た。

【0060】実施例3

2, 6-ジメチル-3-(3-tert-ブチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-[2'-(テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メトキシピリジン

20 a) 2, 6-ジメチル-3-(3-tert-ブチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4(1H)-ピリドン270mg (1mM) を用いて、実施例1. a) 同様に反応し、後処理することにより、淡黄色油状の2, 6-ジメチル-3-(3-tert-ブチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-[2'-(トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メトキシピリジン470mg (0.632mM, 収率63.2%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (9H, s), 2.42 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.73 (1H, dd), 2.87 (1H, dd), 3.96 (2H, s), 3.98 (1H, m), 5.00 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.93 (6H, d), 7.15~7.35 (13H), 7.40 (1H, dd), 7.48 (1H, m), 7.92 (1H, dd).

SIMS (m/z): 745 (M+1)⁺.

40 【0061】b) 前記a) で得られた化合物320mg (0.43mM) を実施例1. b) と同様に脱トリチル化し、ジエチルエーテルで洗浄後、水層を1N HClでpH1.0に調整した。この溶液をダイアイオンHP-20 (20ml, 40%アセトン水溶出) にて精製することにより、無色結晶性粉末の標記化合物87mg (0.173mM, 収率40.3%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.36 (9H, s), 2.41 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.93 (1H, dd), 3.05 (1H, dd), 3.72 (1H, dd), 3.81 (1H, dd),

17

4. 09 (1H, br s), 4. 90 (2H, s), 6. 68 (1H, s), 7. 16 (2H, d), 7. 22 (2H, d), 7. 44 (3H, m), 7. 81 (1H, dd).

SIMS (m/z): 503 (M+1)⁺.

【0062】実施例4

2, 6-ジメチル-3-(3-シクロヘキシルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メトキシピリジン

a) 2, 6-ジメチル-3-(3-シクロヘキシルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4 (1H)-ピリドン254mg (0. 864mM)を用いて、実施例1. a)と同様に反応し、後処理することにより、次の三化合物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム：酢酸エチル=4：1溶出部より2, 6-ジメチル-3-[3-[N-シクロヘキシル-N-[2'-(トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルアミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-4-[2'-(トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メトキシピリジン158mg (a-1, 0. 1268mM, 収率14. 7%)をまたクロロホルム：メタノール=25：1の溶出部より2, 6-ジメチル-3-[3-シクロヘキシルアミノ-2-[2'-(トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メトキシプロポキシ]-4-[2'-(トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メトキシピリジン74mg (a-2, 0. 0594mM, 収率6. 9%)を、さらにクロロホルム：メタノール=5：1の溶出部より2, 6-ジメチル-3-(3-シクロヘキシルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-[2'-(トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メトキシピリジン362mg (a-3, 0. 47mM, 収率54. 4%)を得た。

a-1 :

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1. 0~1. 9 (1H), 2. 40 (3H, s), 2. 46 (3H, s), 2. 63 (2H, m), 3. 54 (2H, q), 3. 82 (1H, m), 3. 94 (2H, m), 4. 99 (2H, s), 6. 56 (1H, s), 6. 91 (1H, m), 7. 0~7. 5 (32H), 7. 88 (1H, dd), 7. 93 (1H, m).

SIMS (m/z): 1247 (M+1)⁺.

a-2 :

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0. 95~1. 80 (11H), 2. 40 (3H, s), 2. 49 (3H, s), 2. 75~2. 95 (2H, m), 3. 87 (1H, m), 4. 08 (2H, d), 4. 57 (2H,

18

q), 4. 99 (2H, s), 6. 60 (1H, s), 6. 89 (12H, m), 7. 0~7. 5 (32H), 7. 92 (2H, m).

SIMS (m/z): 1247 (M+1)⁺.

a-3 :

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1. 0~1. 3 (4H), 1. 5~1. 9 (6H), 2. 25 (1H, m), 2. 42 (3H, s), 2. 47 (3H, s), 2. 71 (1H, dd), 2. 86 (1H, dd), 3. 60~3. 75 (2H, m), 3. 93 (3H, m), 5. 00 (2H, s), 6. 59 (1H, s), 6. 94 (6H, m), 7. 05~7. 55 (16H), 7. 92 (1H, dd).

SIMS (m/z): 771 (M+1)⁺.

【0063】b) 前記a)で得られた化合物a-3 70mg (0. 35mM)を実施例1. b)と同様に脱トリチル化し、後処理することにより無色結晶性粉末の標記化合物100mg (0. 189mM, 収率54. 0%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0. 9~2. 1 (10H), 2. 40 (3H, s), 2. 48 (3H, s), 2. 9~3. 1 (3H), 3. 77 (2H, m), 4. 13 (1H, m), 4. 88 (2H, s), 6. 66 (1H, s), 7. 14 (2H, d), 7. 23 (2H, d), 7. 38~7. 45 (3H, m), 7. 79 (1H, d).

SIMS (m/z): 529 (M+1)⁺.

【0064】実施例5

2, 6-ジメチル-3-[3-[N-シクロヘキシル-N-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルアミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メトキシピリジン

実施例4のa)で得られた化合物a-1 135mg (0. 108mM)を実施例1. b)と同様に脱保護反応し、後処理することにより、無色結晶性粉末の標記化合物70mg (0. 919mM, 収率85. 1%)を得る。

¹H NMR (DMSO-d₆: CDCl₃=20: 1) δ: 1. 0~1. 9 (11H), 2. 28 (3H, s), 2. 30 (3H, s), 2. 80 (2H, m), 3. 7~4. 0 (5H), 5. 17 (2H, s), 6. 94 (2H, d), 6. 95 (1H, s), 7. 11 (2H, d), 7. 21 (2H, d), 7. 38 (2H, d), 7. 40~7. 70 (8H).

SIMS (m/z): 763 (M+1)⁺.

【0065】実施例6

2, 6-ジメチル-3-[3-(モルホリン-4-イル)-2-ヒドロキシプロポキシ]-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メトキシ

シビリジン

a) 2, 6-ジメチル-3-[3-(モルホリン-4-イル)-2-ヒドロキシプロポキシ]-4(1H)-ピリドン282mg(1mM)を用いて、実施例1.

a)と同様に反応し、精製することにより、淡黄色油状の2, 6-ジメチル-3-[3-(モルホリン-4-イル)-2-ヒドロキシプロポキシ]-4-[2'-(トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メトキシビリジン560mg(0.739mM, 収率73.9%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.43 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.3~2.6 (6H, m), 3.67 (4H, m), 3.90~4.05 (3H, m), 5.00 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.92 (6H), 7.15~7.35 (13H), 7.40 (1H, dd), 7.50 (2H, m), 7.93 (1H, dd).

SIMS (m/z): 759 (M+1)⁺.

【0066】b) 前記a)で得られた化合物380mg(0.5mM)を実施例1. b)と同様に脱保護し、後処理後、水層を1N KOHでpH13に調整した。この溶液をダイアイオンHP-20(25ml、15~30%アセトン水溶出)にて精製することにより、標記化合物220mg(0.397mM, 収率79.4%)をカリウム塩として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 2.35 (6H, s), 2.43 (6H, m), 3.53 (4H, t), 3.82 (1H, dd), 3.83 (1H, dd), 3.93 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.15 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.42 (3H, m), 7.62 (1H, dd).

SIMS (m/z): 517 (M+1)⁺.

【0067】実施例7

2, 6-ジメチル-3-[2-アセトキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メトキシビリジン

a) 実施例6. a)で得られた化合物140mg(0.185mM)をピリジン0.2mlに溶解し、氷冷下、無水酢酸0.1mlを加え、室温で一晩攪拌した。反応液に冷水5mlを加え、酢酸エチル40mlで2回抽出した。酢酸エチル抽出層を水および希食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサンで洗浄後乾燥することにより、2, 6-ジメチル-3-[3-アセトキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]-4-[2'-(トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メトキシビリジン144mg(0.18mM, 収率97.5%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.09 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.45 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.61 (2H, d), 3.60 (4H, t), 4.03~4.16 (2H, m), 4.99 (2H, s), 5.25 (1H, m), 6.60 (1H, s), 6.93 (6H), 7.15~7.35 (13H), 7.40 (1H, dd), 7.50 (2H, m), 7.94 (1H, dd).

FDMS (m/z): 800 (M⁺).

10 【0068】b) 前記a)で得られた化合物135mg(0.169mM)を実施例1. b)と同様に脱保護し、後処理した後、ダイアイオンHP-20(30~45%アセトン水溶出)にて精製することにより、標記化合物55mg(0.099mM, 収率58.6%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 1.19~1.95 (total 3H, each s), 2.28~2.38 (8H), 2.63 (2H, br s), 3.48~3.75 (total 4H), 3.75~4.10 (3H, m), 5.15~5.16 (total 2H, each s), 6.93 (1H, br s), 7.13 (2H, br d), 7.49 (2H, br d), 7.5~7.7 (4H).

SIMS (m/z): 559 (M+1)⁺.

【0069】実施例8

2, 6-ジメチル-3-(3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メトキシビリジン

a) 2, 6-ジメチル-3-(3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4(1H)-ピリドン270mg(1mM)を用いて、実施例1. a)と同様に反応し、精製することにより、淡黄色油状の2, 6-ジメチル-3-(3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-[2'-(トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メトキシビリジン550mg(0.739mM, 収率73.9%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.02 (6H, t), 2.43 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.45~2.70 (6H, m), 3.95 (3H, m), 4.99 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.93 (6H), 7.15~7.35 (13H), 7.39 (1H, dd), 7.49 (2H, m), 7.93 (1H, dd).

SIMS (m/z): 745 (M+1)⁺.

50 【0070】b) 前記a)で得られた化合物335mg(0.45mM)を実施例1. b)と同様に脱保護し、後処理した後、水層のpHを1に調整し、ダイアイオンHP-20(15%アセトン水溶出)にて精製することにより、標記化合物120mg(0.223mM,

収率49.6%)を塩酸塩として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.21 (6H, t), 2.58 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.16 (6H, m), 4.00 (2H, m), 4.27 (1H, br d), 5.38 (2H, s), 5.97 (1H, br s), 7.19 (2H, d), 7.46 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.58 (2H, m), 7.68 (2H, m).

SIMS (m/z): 503 (M+1)⁺.

【0071】実施例9

2, 6-ジメチル-3-(3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メトキシピリジン

a) 実施例1. a)と同様に、2, 6-ジメチル-3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-イソプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-4-(1H)-ピリドン354mg (1mM)を水素化ナトリウム存在下、4'-プロモメチル-2-(トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニルの代わりに4'-プロモメチルビフェニル-2-カルボン酸メチル336mg (1.1mM)と反応させ、後処理することにより淡黄色油状の2, 6-ジメチル-3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-イソプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-4-(2'-メトキシカルボニルビフェニル-4-イル)メトキシピリジン540mgを得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.08~1.18 (6H, m), 1.48 (9H, s), 2.45 (3H, s), 2.47 (3H, s), 3.35 (2H, br d), 3.64 (3H, s), 3.92 (2H, br s), 4.03 (2H, m), 5.16 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.32~7.46 (2H, m), 7.34 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.53 (1H, dd), 7.85 (1H, dd). EIMS (m/z): 578 (M⁺).

【0072】b) 前記a)で得られた化合物500mg (0.865mM)をメタノール2.5mlに溶解し、氷冷下、ギ酸0.33mlと5N HCl 1.73mlを加えて、室温で9時間攪拌した。反応液のpHを5N NaOHで3~4に調整し、減圧下、有機溶媒を留去した。得られた残渣に水5mlを加えて溶解し、ジエチルエーテル60mlで洗浄後、水層を減圧下濃縮乾固した。残渣にエタノール50mlを加えて、不溶物を除去した後、エタノール抽出層を濃縮乾固することにより、淡黄色油状の2, 6-ジメチル-3-(3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-(2'-メトキシカルボニルビフェニル-4-イル)メトキシピリジン440mg (粗生成品)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, d), 1.29 (3H, d), 2.49 (3H, s),

2.51 (3H, s), 2.90 (1H, dd), 3.17 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.92 (1H, dd), 4.03 (2H, dd), 4.40 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.34~7.50 (2H, m), 7.36 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.56 (1H, ddd), 7.87 (1H, dd).

SIMS (m/z): 479 (M+1)⁺.

【0073】c) 前記b)で得られた化合物430mgをエタノール4.3mlに溶解し、5N NaOH 0.86mlを加え、60℃で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水5mlを加え、酢酸エチル30mlで2回洗浄した。溶媒を減圧留去した後、水層のpHを1N HClで7.2に調整し、ダイアイオンHP-20 (40%アセトン水溶出)で精製することにより、標記化合物260mg (0.56mM, a)からの収率64.8%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.09 (3H, d), 1.16 (3H, d), 2.44 (3H, s), 2.47 (1H, d), 2.49 (3H, s), 2.76 (1H, d), 3.07 (1H, m), 3.63 (1H, dd), 3.82 (1H, dd), 4.16 (1H, m), 4.95 (2H, q), 6.70 (1H, s), 7.29~7.55 (3H, m), 7.40 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.56 (1H, d).

SIMS (m/z): 465 (M+1)⁺.

【0074】実施例10

2, 6-ジメチル-3-(3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-(4-カルボキシ)ベンジルオキシピリジン

a) 実施例9と同様に、2, 6-ジメチル-3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-(1H)-ピリドン354mg (1mM)を水素化ナトリウム存在下、4'-プロモメチルビフェニル-2-カルボン酸メチルの代わりに4-プロモメチル安息香酸メチル274mg (1.1mM)と反応させ、後処理することにより無色油状物質の2, 6-ジメチル-3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-イソプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-4-(4-メトキシカルボニル)ベンジルオキシピリジン500mg (0.996mM, 収率99.6%)を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.08 (3H, d), 1.14 (3H, d), 1.46 (9H, s), 2.43 (3H, s), 2.47 (3H, s), 3.37 (1H, br s), 3.91 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.05 (3H, m), 5.16 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.49 (2H, d), 8.07 (2H, d). SIMS (m/z): 503 (M+1)⁺.

【0075】b) 前記a) で得られた化合物477mg (0.95mM) を、メタノール中で、実施例9.

b) と同様にギ酸-塩酸でt-ブトキシカルボニル基の脱離(脱Boc化)反応させることにより、粗生成品の2,6-ジメチル-3-(3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-(4-メトキシカルボニル)ベンジルオキシピリジン380mgを得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, d), 1.32 (3H, d), 2.49 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.04 (1H, dd), 3.18 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.99 (2H, m), 4.39 (1H, m), 5.20 (2H, s), 6.35 (1H, br s), 6.65 (1H, s), 7.49 (2H, d), 8.08 (2H, d).

SIMS (m/z): 403 (M+1)⁺.

c) 前記b) で得られた化合物380mgを、エタノール中で、実施例9のc) と同様にアルカリ加水分解することにより、白色結晶性粉末の標記化合物246mg (0.634mM, 収率66.7%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.17 (3H, d), 1.19 (3H, d), 2.36 (6H, s), 2.85 (1H, dd), 3.07 (2H, m), 3.84 (1H, dd), 3.96 (1H, dd), 4.15 (1H, m), 5.18 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.48 (2H, d), 8.01 (2H, d).

SIMS (m/z): 389 (M+1)⁺.

【0076】実施例11

3-メトキシ-2,6-ジメチル-4-(3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)メトキシピリジン

a) 60%水素化ナトリウム192mg (4.8mM) を乾燥したN,N-ジメチルホルムアミド3mlに懸濁し、アルゴンガス雰囲気下、室温で30分間攪拌した。この懸濁液に2,6-ジメチル-3-メトキシ-4-(1H)-ピリドン612mg (4mM) を加え、室温で20分間攪拌した。次いで、この反応液に水冷下、エピクロルヒドリン373μl (4.8mM) を滴加し、室温で一晩攪拌した。さらに、同量のエピクロルヒドリンを滴加し、60℃で7時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、不溶物を濾去し、減圧下濃縮した。得られた残渣に水30mlを加え、酢酸エチル100mlで2回抽出した。酢酸エチル抽出層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=20:1~5:1)にて精製することにより、淡黄色油状の3-メトキシ-2,6-ジメチル-4-(2,3-エポキシ)プロポキシピリジン600mg (2.87mM, 収率7

1.8%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.44 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.78 (1H, dd), 2.93 (1H, dd), 3.40 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.00 (1H, dd), 4.31 (1H, dd), 6.57 (1H, s).

EIMS (m/z): 209 (M⁺).

【0077】b) 前記a) で得られた化合物125mg (0.6mM) をエタノール4mlに溶解し、イソプロピルアミン260μl (3mM) を加え、室温で6時間、さらに60℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=5:1~2:1)にて精製することにより、標記化合物137mg (0.51mM, 収率85.0%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.09 (6H, d), 2.44 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.72~2.95 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.03 (3H), 6.57 (1H, s).

FDMS (m/z): 269 (M+1)⁺.

【0078】実施例12

3-メトキシ-2,6-ジメチル-4-[3-[1-(4-ヒドロキシベンジル)-1-メトキシカルボニルメチル]アミノ-2-ヒドロキシプロポキシ]ピリジン
実施例11. a) で得られた化合物226mg (1.08mM) をメタノール8mlに溶解し、(L)-タイロシン塩酸塩625mg (2.7mM) と水酸化カリウム145mg (2.58mM) を加え、60℃で3時間、さらに室温で一晩攪拌した。析出した不溶物を濾去し、反応液を減圧下濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=25:1~10:1)にて精製することにより、標記化合物400mg (0.99mM, 収率91.7%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.43 (6H, br s), 2.81 (1H, dd), 3.03 (1H, dd), 3.46 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.74 (2H, d), 3.97 (3H, m), 6.53~6.54 (total 1H, each s), 6.68 (1H, d), 6.69 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.01 (1H, d).

SIMS (m/z): 405 (M+1)⁺.

【0079】実施例13

3-メトキシ-2,6-ジメチル-4-[3-[1-(4-ヒドロキシベンジル)-1-カルボキシメチル]アミノ-2-ヒドロキシプロポキシ]ピリジン
実施例12で得られた化合物400mg (0.99mM) をメタノール8mlに溶解し、1N NaOH1.

5 mlを加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣を50%メタノール水5 mlに溶解した。この反応液のpHを1N HClで10.4に調整し、不溶物を除去した後、セファデックスLH-20(450 ml, 50%メタノール水溶出)にて精製することにより、標記化合物のナトリウム塩189 mg(0.458 mM, 収率46.3%)を得た。

^1H NMR (D_2O) δ : 2.42 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.7~3.7 (5H), 3.77~3.80 (total 3H, each s), 3.85~4.25 (3H), 6.78~6.92 (3H, m), 7.18 (2H, m).

SIMS (m/z): 413 ($M+1$) $^+$.

【0080】製剤例1

錠剤

実施例2の化合物	2.5 g
乳糖	12 g
6% HPC乳糖	8 g
馬鈴薯デンプン	2 g
ステアリン酸マグネシウム	0.5 g
計	25 g

以上の全量をよく混和して打錠し、錠剤1000個を製造する。

【0081】製剤例2

カプセル剤

実施例2の化合物	2.5 g
乳糖	18 g
馬鈴薯デンプン	4 g
ステアリン酸マグネシウム	0.5 g
計	25 g

以上の全量をよく混和し、硬カプセルに充填し、カプセル剤1000カプセルを製造する。

【0082】製剤例3

注射剤

実施例2の化合物	0.5 g
ブドウ糖	7 g
注射用蒸留水	適量
全量	1000 ml

実施例2の化合物とブドウ糖を注射用蒸留水に溶解し、全量を1000 mlとし、これをグラスフィルターで濾過した後、1 mlずつフアンプルに分注し、1000本のアンプル製剤とする。

【0083】薬理試験例1

本発明の一般式(1)で表わされる化合物のアンジオテンシンII拮抗作用を、以下のin vitroおよびin vivo実験により検討した。

【0084】in vitroにおけるアンジオテンシンII拮抗*

* 活性は、摘出した家兎胸部大動脈におけるアンジオテンシンIIに対する収縮応答を拮抗する強さ(pA_2 値)を指標とした。また、in vivoにおける活性は、無麻酔下のラットにおける外因性アンジオテンシンII昇圧に対する抑制効果により検討した。

1-1. 摘出血管平滑筋におけるアンジオテンシンII収縮抑制作用

体重2.5~3.0 kgの雄性家兎より、常法に従い胸部大動脈ラセン標本を作成し、この標本を、通気し37℃に保温した栄養液を満たしたマグヌス管内に懸垂した。 pA_2 値は、H. O. Schildの方法(ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・ケモセラピューティックス誌、2巻、189~206頁、1947年)を用いて求めた。すなわち、 $10^{-6}M \sim 10^{-10}M$ の範囲で、被験化合物を3~5用量で処置した標本と薬物無処置の標本を用いて、アンジオテンシンIIによる用量作用曲線を得、被験化合物による用量作用曲線の移動から、log(用量比-1)を算出し、Schildプロットより pA_2 値を求めた。その結果、例えば、実施例2の化合物および実施例6の化合物はそれぞれ8.33および8.49の pA_2 値を示した。

1-2. 外因性アンジオテンシンII昇圧に対する抑制作用

体重250~300 gのSprague-Dawley(SD系)雄性ラットを麻酔下、大腿動脈および大腿静脈にカニューレーションし、手術後24時間以上経過してから実験に用いた。無麻酔無拘束条件下で静脈カテーテルを介して投与されたアンジオテンシンII(0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$)によって惹起される昇圧を、薬物投与前と薬物投与後で測定した。なお、血圧は、動脈カテーテルを圧トランスジューサーに接続して、観血的に平均血圧を測定した。被験化合物は0.5%カルボキシメチルセルローズ水溶液に均一に懸濁または溶解して経口投与した。

【0085】その結果、例えば、実施例2あるいは実施例6の化合物の3 mg/kgにおいて、有意にアンジオテンシンII昇圧抑制作用が認められた。

【0086】薬理試験例2

単回投与による毒性試験

5週齢のddy系雄性マウス(平均体重20 g)に対して、実施例2の化合物を強制経口投与した。その結果、実施例2の化合物のLD₅₀値は1000 mg/kg以上で、しかも、1000 mg/kgで何等特別の症状を示さず低毒性であった。

【手続補正書】

【提出日】平成 5 年 1 月 8 日

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正内容】

【0003】既に、カプトプリルやエナラプリルをはじめとするアンジオテンシン変換酵素阻害剤が数多く開発され、抗高血圧剤および心不全治療薬として臨床で用いられている。さらに近年、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤についても研究が進められている。当初、アンジオテンシンⅡの構造に類似のペプチド性のアンジオテンシン受容体拮抗剤が報告されたが（例えば、サーキュレーション・リサーチ誌 29 巻 673 ページ（1971 年）、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー 32 巻、466, 898, 1366 ページ（1989 年）など）、未だ臨床では使用されていない。さらに最近では、非ペプチド性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤が報告されている。例えば、イミダゾピリジン誘導体

（特開昭 62-240683 号および EP 415866）、置換イミダゾール誘導体（特公昭 63-64428 号、特開昭 63-23868 号、WO 91/00281、WO 91/00277、EP 403158 および EP 403159）、置換ピロール、ピラゾール、トリアゾール誘導体（特開平 1-287071 号、EP 411507、EP 412594 および EP 409332）などがある。さらに、キナゾリノン誘導体（EP 411766）、ピリミドン誘導体（特開平 3-44377 および EP 419048）、ベンズイミダゾール誘導体（特開平 3-5464 号、特開平 3-27362 号、特開平 3-63264 号および米国特許 4,880,804 号）、5～7 員環に縮合したイミダゾール誘導体（EP 400974、EP 401030、EP 407102）、ピリジン誘導体（EP 453210）などがある。ピリジン誘導体については、ピリジン環の 3 位にアルコキシ基を有する化合物が開示されているのは WO 91-19697 で開示された本発明者らの報告のみである。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 401/14	257	8829-4C		
//(C 07 D 401/12				
213:00		6701-4C		
257:00)		7433-4C		
(C 07 D 401/14				
213:00		6701-4C		
257:00)		7433-4C		
(72) 発明者 清水 昌 郎			(72) 発明者 河 野 賢 一	
神奈川県横浜市港北区師岡町 760 明治製			神奈川県横浜市港北区師岡町 760 明治製	
薬株式会社薬品総合研究所内			薬株式会社薬品総合研究所内	
(72) 発明者 名 倉 純			(72) 発明者 紺 野 不器夫	
神奈川県横浜市港北区師岡町 760 明治製			神奈川県横浜市港北区師岡町 760 明治製	
薬株式会社薬品総合研究所内			薬株式会社薬品総合研究所内	
(72) 発明者 藤 島 和 幸			(72) 発明者 鶴 岡 崇 士	
神奈川県横浜市港北区師岡町 760 明治製			神奈川県横浜市港北区師岡町 760 明治製	
薬株式会社薬品総合研究所内			薬株式会社薬品総合研究所内	